PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation : Nicht klassifiziert	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: **WO 00/41473** (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 20. Juli 2000 (20.07.00)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/00165

(22) Internationales Anmeldedatum: 12. Januar 2000 (12.01.00)

(30) Prioritätsdaten:

199 00 907.4	13. Januar 1999 (13.01.99)	DE
199 03 666.7	30. Januar 1999 (30.01.99)	DE

(71)(72) Anmelder und Erfinder: JOMAA, Hassan [DE/DE]; Breslauer Strasse 24, D-35398 Giessen (DE).

(74) Anwälte: PANTEN, Kirsten usw.; Reichel und Reichel, Parkstrasse 13, D-60322 Frankfurt am Main (DE).

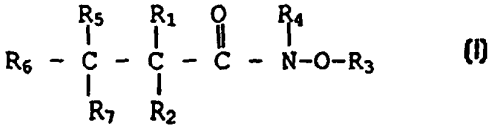
(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht

Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(54) Title: USE OF 3-ISOXAZOLIDINONES AND HYDROXYLAMINE ACIDS FOR THE TREATMENT OF INFECTIONS

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON 3-ISOXAZOLIDINONEN UND HYDROXYLAMINSÄUREN ZUR BEHANDLUNG VON INFEKTIONEN



(I)

(57) Abstract

The invention relates to medicaments containing at least one compound of the formula (I) and to their use for the therapeutic and prophylactic treatment of bacterial, fungal and parasitic infections in humans and animals.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft Arzneimittel mit einem Gehalt an mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I), sowie ihre Verwendung zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung von Infektionen bei Mensch und Tier, verursacht durch Bakterien, Pilze und Parasiten.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Verwendung von 3-Isoxazolidinonen und Hydroxylaminsäuren zur Behandlung von Infektionen

Die Erfindung betrifft die Verwendung von 3-Isoxazolidinonen und Hydroxylaminsäuren als Wirkstoff sowie ihrer Salze, Ester und Salze der Ester zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung von Infektionen bei Mensch und Tier, die durch Bakterien, Pilze und Parasiten hervorgerufen werden.

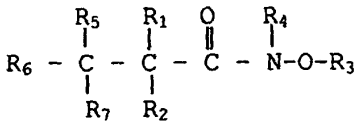
Es besteht ein starker Bedarf, für die Bereicherung der Behandlung von Mensch und Tier Arzneimittel bereitzustellen, die eine starke Wirksamkeit gegen Infektionen besitzen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, eine Substanz bereitzustellen, die bei Infektionen durch Bakterien, Pilze und Parasiten bei Menschen und Tieren einsetzbar ist und die oben angegebenen Bedingungen erfüllt.

In der US-Patenschrift 4 405 357 sind 3-Isoxazolidinone und Hydroxylaminsäuren als Herbizide offenbart.

Überraschend hat sich nun herausgestellt, daß 3-Isoxazolidinone und Hydroxylaminsäuren die oben angegebene Aufgabe lösen. Diese Stoffgruppe zeigt eine antiinfektiöse Wirkung gegen Bakterien, Pilze, ein- und mehrzellige Parasiten. Unter einzelligen Parasiten sind erfindungsgemäß Protozoen zu verstehen.

Die erfindungsgemäß in den Arzneimitteln enthaltenen Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel (I):



(I)

wobei R_3 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, Alkylgruppen, Alkoxy-(C_{0-26})-alkylgruppen, C_{3-14}-Cycloalkyl-(C_{0-26})-alkylgruppen, Cycloalkoxy-(C_{0-26})-alkylgruppen, Amino-(C_{0-26})-alkylgruppen, Silyl-(C_{0-26})-alkylgruppen und Thio-(C_{0-26})-alkyl-gruppen besteht, wobei jeder Alkylrest und jeder Alkoxyrest verzweigt oder unverzweigt und jeder Alkylrest, jeder Alkoxyrest und jede Cycloalkylgruppe gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppel- oder Dreifachbindungen ungesättigt und mit Hydroxy-, Amino-, Halogen-, Oxogruppen und Alkoxyresten substituiert sein kann und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Cycloalkylgruppen durch Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome ersetzt sein können,

R_4 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, Alkylresten, Acylresten und Cycloalkyl-(C_{0-26})-alkylgruppen besteht, wobei jeder Alkylrest und jeder Acylrest verzweigt oder unverzweigt und jeder Alkylrest, jeder Acylrest und jede Cycloalkylgruppe gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppel- oder Dreifachbindungen ungesättigt und mit Hydroxy-, Amino-, Halogen-, Oxogruppen und Alkoxyresten substituiert sein kann und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Cycloalkylgruppen durch Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome ersetzt sein können,

R_1 und R_2 gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Hydroxy-, Halogen-, Aminoresten, Alkylresten, Alkoxyresten und Cycloalkyl-(C_{0-26})-alkylgruppen besteht, wobei jeder Alkylrest und jeder Alkoxyrest verzweigt oder unverzweigt und jeder Aminorest, Alkylrest, jeder Alkoxyrest und jede Cycloalkylgruppe gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppel- oder Dreifachbindungen ungesättigt und mit Hydroxy-, Amino-, Halogen-, Oxogruppen und Alkoxyresten substituiert sein kann und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Cycloalkylgruppen durch Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome ersetzt sein können,

R_5, R_6 und R_7 gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Hydroxy-, Halogen-, Alkylgruppen, Cycloalkyl-(C_{0-26})-alkylgruppen, Cycloalkoxy-(C_{0-26})-alkylgruppen, Alkoxy-(C_{0-26})-alkylgruppen, Aminogruppen und Thio-(C_{0-26})-alkylgruppen und Acylresten besteht, wobei jeder Alkylrest, jeder Alkoxyrest und jeder Acylrest verzweigt oder unverzweigt und jeder Alkylrest, jeder Alkoxyrest und jede Cycloalkylgruppe gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppel- oder Dreifachbindungen ungesättigt und mit Hydroxy-, Amino-, Halogen-, Oxogruppen und Alkoxyresten substituiert sein kann und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Cycloalkylgruppen durch Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome ersetzt sein können,
wobei R_5 alternativ mit R_1 auch einen Ring bilden kann,
und R_3 und R_7 eine Kohlenstoff-Sauerstoff-Einfachbindung aufweisen können, derart daß eine Ringstruktur vorliegt.

Die Erfindung enthält ebenfalls die pharmazeutisch akzeptablen Salze, Ester und Salze der Ester.

Bevorzugt sind R_1 und R_2 gleich oder verschieden und aus der Gruppe ausgewählt, die aus substituierten und unsubstituierten Alkylgruppen, bevorzugt C_1-C_4-Alkylgruppen, besteht.

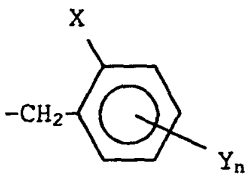
Bevorzugt ist R_3 aus der Gruppe ausgewählt, die aus Wasserstoff, substituierten und unsub-

stituierten Alkylgruppen, bevorzugt C_1-C_4-Alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten aromatischen C_7-C_{14}-Cycloalkylgruppen, einer Pyranylgruppe, einer t-Butyldimethylsilylgruppe und



besteht, wobei R_8 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus substituierten und unsubstituierten, bevorzugt mit Halogen substituierten Alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Cycloalkyl(C_{0-26})-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Aminogruppen, substituierten und unsubstituierten Alkoxygruppen, substituierten und unsubstituierten Phenoxygruppen, substituierten und unsubstituierten Alkylthiogruppen, substituierten und unsubstituierten, bevorzugt unsubstituierten oder mit Halogen-, Methyl-, Methoxy-, Nitro-, Amino- oder CF_3-Gruppen substituierten, aromatischen Cycloalkylthiogruppen.

R_4 ist bevorzugt aus der Gruppe ausgewählt, die aus Wasserstoff, substituierten und unsubstituierten Alkylresten, substituierten und unsubstituierten Phenylresten und

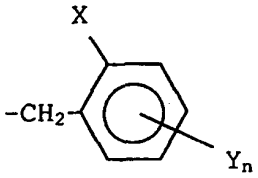


besteht, wobei X aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, Halogen, C_{1-4}-Alkylresten und Phenylresten besteht und Y aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, Halogen, C_{1-4}-Alkylresten, Nitroresten, Methoxyresten, Methylendioxygruppen besteht, wobei n 0 oder 1 ist.

R_7 ist bevorzugt aus der Gruppe ausgewählt, die aus Wasserstoff und Halogen besteht, oder R_3 und R_7 weisen eine Kohlenstoff-Sauerstoff-Einfachbindung auf, derart daß eine Ringstruktur vorliegt.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen, in denen R_1 und R_2 unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Methyl und Ethyl besteht,

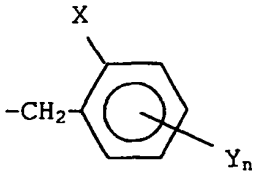
R_4



ist, und

R_5 und R_6 unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Chlor, Brom und Methoxygruppen besteht.

Insbesondere sind Verbindungen in denen R_4



ist, bevorzugt, wobei X aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus 2-Chlor, 2-Brom, 2-Fluor besteht, und Y aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus 4-Chlor-, 4-Brom-, 4-Fluor-, 5-Fluor- und 4,5-Methylendioxygruppen besteht, wobei n 0 oder 1 ist.

Ganz besonders sind Verbindungen bevorzugt, in denen R_1 und R_2 Methylgruppen sind, R_3 und R_7 Wasserstoff sind oder eine Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindung enthalten, die eine Ringstruktur bilden.

Beispiele für bevorzugte Verbindungen sind 3-Chlor-N-(2-Chlorphenyl)methyl-N-hydroxy-2,2-dimethylpropanamid, N-(2-Chlorphenyl)methyl-N-hydroxy-2,2-Dimethylpropanamid, 3-Chlor-N-hydroxy-N-phenyl-2,2-dimethylpropanamid, N-(2-Bromphenyl)-methyl-3-chlor-N-hydroxy-2,2-dimethylpropanamid, 3-Chlor-N-hydroxy-2,2-dimethyl-N-(2-methylphenyl)methylpropanamid, 3-Chlor-N-hydroxy-2,2-N-trimethylpropanamid, 3-Chlor-N-hydroxy-2,2-dimethyl-N-(phenylmethyl)-propanamid, 3-Chlor-N-(2,4-dichlorphenylmethyl)-N-hydroxy-2,2-dimethylpropanamid, 3-chlor-N-(2-chlorphenyl)methyl-N-methoxy-2,2-dimethylpropan-amid, 3,3-Dichlor-N-(2-chlorpenyl)methyl-N-hydroxy-2,2-dimethylpropanamid, 3-Chlor-N-(2-fluorphenyl)methyl-N-hydroxy-2,2-dimethylpropanamid, 3-Brom-N-(2-chlorphenylmethyl-N-hydroxy-2,2-dimethylpropanamid, N-Benzoyloxy-3-chlor-N-(2-chlorphenyl)methyl-2,2-dimethylpropanamid, N-Acetoxy-3-chlor-N-(2-chlorphenyl)methyl-2,2-dimethylpropanamid, N-(Chloracetoxy)-3-chlor-N-(2-chlorphenyl)methyl-2,2-dimethylpropanamid, 2-(2-

Chlorphenyl)methyl-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 4,4-Dimethyl-2-phenyl-3-isoxazolidinon, 2-(2-Bromphenyl)methyl-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 4,4-Dimethyl-2-(2-methyl-phenyl)methyl-3-isoxazolidinon, 2,4,-Trimethyl-3-isoxazoli-dinon, 4,4-Dimethyl-2-phenylmethyl-3-isoxazolidinon, 2-(2,4-Dichlorphenyl)methyl-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 5-Chlor-2-(2-chlorphenyl)methyl-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-(2-Chlorphenyl)methyl-5-methoxy-4,4-dimethyl-3-isoxazoli-dinon, 2-(2-Fluorphenyl)methyl-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, N-[(2-Chlorphenyl)methyl]-N,3-dihydroxy-2,2-dimethylpropanamid, 3-Chlor-N-[(2-chlorphenyl)methyl]-2,2-dimethyl-N-(methylamino-carbonyloxy)propanamid, 3-Chlor-N-[(2-chlor-phenyl)methyl]N-[(2-tetrahydropyranyl)oxyl-2,2-dimethyl-propanamid, 3-Chlor-N-[(2-chlorphenyl)methyl]-2,2-dimethyl-N-[dimethyl(1,1-dimethyl-ethyl)silyloxypropanamid, 3-Acetoxy-N-[(2-chlorphenoxy)-methyl]-N-hydroxy-2,2-dimethylpropanamid, 2,[(2-Chlor-4-fluorphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlor-5-fluorphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(2,4,5-Trichlorphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlor-6-fluorphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazoli-dinon, 2-[(2-Chlorphenyl)methyl]-5-ethoxy-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlorphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-5-phenylamino-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlorphenyl)methyl]-5-hydroxy-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 3-Chlor-N-[(2-chlor-phenyl)methyl]-2,2-dimethyl-N-[(phenylamino)carbonyloxy]-propanamid, 3-Chlor-N-[(2-chlorphenyl)methyl]-2,2-dimethyl-N-([(2-chlorphenyl)methyl]-2,2-dimethyl-N-phenoxycarbonyl-oxy)propanamid, 3-Chlor-N-[(2-chlorphenyl)methyl]-N-ethoxy-carbonyloxy-2,2-dimethylpropanamid, N-Benzoyloxy-3,3-dichlor-N-[(2-chlorphenyl)methyl]-2,2-dimethylpropanamid, N-(2-Brom-phenyl)methyl-3,3-dichlor-N-hydroxy-2,2-dimethyl)propanamid, 3-Chlor-N-[(2-chlorphenyl)methyl]-N-(4-nitobenzoyloxy)-2,2-dimethylpropanamid, 3-Chlor-N-[2-chlorphenylm,ethyl)]-2,2-dimethyl-N-[(2-methylphenyl)carbonyloxy]propanamid, 3-Chlor-N-dichloracetoxy-N-[(2-chlorphenyl)methyl]-2,2-dimethylpropan-amid, 3-Chlor-N-[2-chlorphenyl)methyl]-2,2-dimethyl-N-[(4-methylphenyl)sulfonyloxy]propanamid, 3-Chlor-N-[2-chlor-phenyl)methyl]-2,2-dimethyl-N-[(1,1-dimethylethyl)carbonyl-oxy]propanamid, 3-Chlor-N-[2-chlorphenyl)methyl]-2,2-dimethyl-N-(ethylthiocarbonyloxy)propanamid, 3-Chlor-N-[(2,2,2-trichlorethoxy)carbonyloxy)-N-[(2-chlorphenyl)methyl]-2,3-dimethylpropanamid, 3-Chlor-N-[(2-chlorphenyl)aminocarbonyl-oxy-N-[(2-chlorphenyl)methyl]-2,2-dimethylpropanamid, 3-Chlor-N-[(4-chlorphenyl)aminocarbonyloxy-N-[(2-chlorphenyl)methyl]-2,2-dimethylpropanamid, 3-Chlor-N-[2-chlorphenyl)methyl]-2,2-dimethyl-N-(phenylmethoxy)propanamid, 3-Chlor-N-[(2,4-dichlor-phenyoxy)acetoxy)-N-[(2-chlorphenyl)methyl]-2,2-dimethyl-propanamid, , 3-Chlor-N-[2-chlorphenyl)methyl]-2,2-dimethyl-N-[(3-trifluormethyl)benzoyloxypropanamid, 3-Chlor-N-[2-chlor-phenyl)methyl]-2,2-dimethyl-N-[(4-methylphenyl)aminocarbonyl-oxy)-propanamid, 3-Chlor-N-[2-chlorphenyl)methyl]-N-[(3,4-chlorphenyl)aminocarbonyloxy]-2,2-dimethylpropanamid, 3-Chlor-N-(3-chlor-2,2-dimethyl-1-oxo-propoxy)-N-[(2-chlorphenyl)-methyl]-2,2-

dimethylpropanamid, 3-Brom-N-[(2-Bromphenyl)-methyl]-N-hydroxy-2,2-dimethylpropanamid, 3-Chlor-N-[(2-chlorphenyl)methyl]-N-[(2-fluorphenyl)aminocarbonyloxy]-2,2-dimethylpropanamid,3-Chlor-N-[(2-chlorphenyl)methyl]-N-[(4-methoxyphenyl)aminocarbonyloxy]-2,2-dimethylpropanamid, 3-Chlor-N-[(2-chlorphenyl)methyl]-N-[(3-trifluormethylphenyl)-aminocarbonyloxy]-2,2-dimethylpropanamid, 3-Brom-N-[(2-chlorphenyl)methyl]-N-(methylaminocarbonyloxy)-2,2-dimethyl-propanamid, 3-Brom-N-(2-chloracetoxy)-N-[(2-chlorphenyl)-methyl]-2,2-dimethylpropanamid, 3-Chlor-N-[2,5-dichlor-(formylamino)-benzoyl]oxy-N-[(2-chlorphenyl)methyl]-2,2-dimethylpropanamid, 3-Brom-N-[(2-bromphenyl)methyl]-N-chloracetoxy-2,2-dimethylpropanamid, 3-Brom-N-[(2-bromphenyl)-methyl]-N-(methylcarbonyloxy)-2,2-dimethylpropanamid, 3-Brom-N-[(2-bromphenyl)methyl]-N-[(2-chlorphenyl)aminocarbonyloxy]-2,2-dimethylpropanamid, 2-[(2-Chlorphenyl)methyl]-N-hydroxy-2,2-dimethyl-3-methylthio-propanamid, 3-Penylcarbonyloxy)-N-[(2-chlorphenyl)-methyl]-N-hydroxy-2,2-dimethylpropanamid, 2-[(4-Chlorphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(3,4-Dichlorphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(Chlorphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon-5-ylacetat, 2-[(Chlorphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazoli-dinon-5-ylbenzoat, 2-[(Chlorphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon-5-yldichloracetat, 2-[(Chlorphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon-5-ylphenylcarbamat, 2-[(Chlor-phenyl)methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon-5-ylmethyl-carbamat, 2-[(2-Chlor-4-cyanophenyl)methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlor-5-methoxyphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlor-4-methoxyphenyl)-methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(2,4-Difluor-phenyl)methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(4-Brom-2-chlorphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Brom-4-fluorphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(6-Chlor-1,3-benzdioxol-5-yl)methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazoli-dinon, 2-[(2-Chlorphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-5-phenoxy-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlorphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-5-(1-methylethoxy)-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlorphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-5-(phenylmethoxy)-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Brom-phenyl)methyl]-5-chlor-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(2,5-Dichlorphenyl)methyl]-4,4-dimethyl--3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlorphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-5-propoxy-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlorphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-5-(2-propenyloxy)-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlorphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-5-(2-propinyloxy)-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlorphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-5-(2-methoxyethoxy)-3-isoxazolidinon, 2-[(4-Fluor-2-iodphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlorphenyl)methyl]-5-cyclopentoxy-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlorphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-5-(4-nitophenoxy)-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlorphenyl)methyl]-5-cyclopropyl-methoxy-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Bromphenyl-(methyl)]-4,4-dimethyl-5-(2-propinoxy)-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlorphenyl)methyl]-5-(3-butinoxy)-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlorphenyl)methyl]-5-(2-butinoxy)-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlorphenyl)methyl]-5-(3-butenoxy)-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlorphenyl)-

methyl]-5-pentoxy-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlor-phenyl)methyl]-5-hexoxy-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlorphenyl)methyl]-5-(1-methylpropoxy)-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlorphenyl)methyl]-5-(3-methyl-3-butenoxy)-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlorphenyl)-methyl]-5-butoxy-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlor-phenyl)methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon.

Besonderheiten der obigen Definitionen und geeignete Beispiele dafür werden nachfolgend angegeben:

„Acyl" ist ein Substituent, der von einer Säure stammt, wie von einer organischen Carbonsäure, Kohlensäure, Carbaminsäure oder der den einzelnen vorstehenden Säuren entsprechenden Thiosäure oder Imidsäure, oder von einer organischen Sulfonsäure, wobei diese Säuren jeweils aliphatische, aromatische und/oder heterocyclische Gruppen im Molekül umfassen sowie Carbamoyl oder Carbamimidoyl.

Geeignete Beispiele für diese Acylgruppen werden nachfolgend angegeben.

Als aliphatische Acylgruppen werden von einer aliphatischen Säure stammende Acylreste bezeichnet, zu denen die folgenden gehören:
Alkanoyl (z.B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl, Valeryl, Isovaleryl, Pivaloyl etc.); Alkenoyl (z. B. Acryloyl, Methacryloyl, Crotonoyl etc.); Alkylthioalkanoyl (z.B. Methylthioacetyl, Ethylthioacetyl etc.) Alkansulfonyl (z.B. Mesyl, Ethansulfonyl, Propansulfonyl etc.); Alkoxycarbonyl (z.B. Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl etc.); Alkylcarbamoyl (z.B. Methylcarbamoyl etc.); (N-Alkyl)-thiocarbamoyl (z.B. (N-Methyl)-thiocarbamoyl etc.); Alkylcarbamimidoyl (z.B. Methylcarbamimidoyl etc.); Oxalo; Alkoxalyl (z.B. Methoxalyl, Ethoxalyl, Propoxalyl etc.).

Bei den obigen Beispielen für aliphatische Acylgruppen kann der aliphatische Kohlenwasserstoffteil, insbesondere die Alkylgruppe bzw. der Alkanrest, ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie Amino, Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Hydroxy, Hydroxyimino, Carboxy, Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy, Propoxy etc.), Alkoxycarbonyl, Acylamino (z.B. Benzyloxycarbonylamino etc.), Acyloxy (z.B. Acetoxy, Benzoyloxy etc.) und dergleichen; als bevorzugte aliphatische Acylreste mit solchen Substituenten sind z.B. mit Amino, Carboxy, Amino und Carboxy, Halogen, Acylamino oder dergleichen substituierte Alkanoyle zu nennen.

Als aromatische Acylreste werden solche Acylreste bezeichnet, die von einer Säure mit substituierter oder nicht substituierter Arylgruppe stammen, wobei die Arylgruppe Phenyl, To-

luyl, Xylyl, Naphthyl und dergleichen umfassen kann; geeignete Beispiele werden nachfolgend angegeben:
Aroyl (z.B. Benzoyl, Toluoyl, Xyloyl, Naphthoyl, Phthaloyl etc.); Aralkanoyl (z.B. Phenylacetyl etc.); Aralkenoyl (z.B. Cinnamoyl etc.); Aryloxyalkanoyl (z.B. Phenoxyacetyl etc.); Arylthioalkanoyl (z.B. Phenylthioacetyl etc.); Arylaminoalkanoyl (z.B. N-Phenylglycyl, etc.); Arensulfonyl (z.B.Benzolsulfonyl, Tosyl bzw. Toluolsulfonyl, Naphthalinsulfonyl etc.); Aryloxycarbonyl (z.B. Phenoxycarbonyl, Naphthyl-oxycarbonyl etc.); Aralkoxycarbonyl (z.B. Benzyloxycarbonyl etc.); Arylcarbamoyl (z.B. Phenylcarbamoyl, Naphthylcarbamoyl etc.); Arylglyoxyloyl (z.B. Phenylglyoxyloyl etc.).

Bei den vorstehenden Beispielen für aromatische Acylreste kann der aromatische Kohlenwasserstoffteil (insbesondere der Arylrest) und/oder der aliphatische Kohlenwasserstoffteil (insbesondere der Alkanrest) ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie solche, die als geeignete Substituenten für die Alkylgruppe bzw. den Alkanrest bereits angegeben wurden. Insbesondere und als Beispiel für bevorzugte aromatische Acylreste mit besonderen Substituenten werden mit Halogen und Hydroxy oder mit Halogen und Acyloxy substituiertes Aroyl und mit Hydroxy, Hydroxyimino, Dihalogenalkanoyloxyimino substituiertes Aralkanoyl angegeben sowie
Arylthiocarbamoyl (z.B. Phenylthiocarbamoyl etc.);
Arylcarbamimidoyl (z.B. Phenylcarbamimidoyl etc.).

Als heterocyclischer Acylrest wird ein Acylrest verstanden, der von einer Säure mit heterocyclischer Gruppe stammt; dazu gehören:

Heterocyclisches Carbonyl, bei dem der heterocyclische Rest ein aromatischer oder aliphatischer 5-bis 6-gliedriger Heterocyclus mit zumindest einem Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ist (z.B. Thiophenyl, Furoyl, Pyrrolcarbonyl, Nicotinoyl etc.);

Heterocyclus-Alkanoyl, bei dem der heterocyclische Rest 5- bis 6-gliedrig ist und zumindest ein Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel aufweist (z.B. Thiophenyl-acetyl, Furylacetyl, Imidazolylpropionyl, Tetrazolylacetyl, 2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetyl etc.) und dergleichen.

Bei den obigen Beispielen für heterocyclische Acylreste kann der Heterocyclus und/oder der aliphatische Kohlenwasserstoffteil ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie die gleichen, die als geeignet für Alkyl- und Alkangruppen angegeben wurden.

„Alkyl" ist, soweit nicht anders definiert, ein gerad- oder verzweigtkettiger Alkylrest mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl,

Pentyl, Hexyl und dergleichen. Er kann z.B. mit Hydro-xy-, Amino-, Halogen- (z.B. Fluor, Brom, Chlor), Oxoresten und Alkoxyresten, wie Methoxy-, Ethoxyresten, substituiert sein.

„Alkoxyrest" ist, soweit nicht anders definiert, ein gerad- oder verzweigtkettiger Alkoxyrest mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, wie ein Methoxy, Ethoxyreste, etc.. Er kann z.B. mit Hydroxy-, Amino-, Halogen-, Oxogruppen und Alkoxyresten, wie Methoxy-, Ethoxyresten, substituiert sein.

„Alkoxy-(C_{0-26})-alkylgruppen" sind Alkoxyreste, die auch über einen Alkylrest an das Grundgerüst gebunden sein können. Die Alkyl- und Alkoxygruppen sind wie oben definiert.

„Cycloalkyl-(C_{0-26})-alkylreste" sind cyclische Verbindungen mit 3 bis 8 Kohlenstoffatome, soweit sie nicht anders definiert sind, die direkt oder über einen Alkylenrest gebunden an das Grundgerüst sind. Der Alkylenrest kann verzweigt, unverzweigt und gesättigt oder mit Doppelbindungen ungesättigt sein. Mögliche Substituenten des Cycloalkylrestes sind u.a. Alkoxyreste, Alkylreste, Hydroxyreste, Halogenreste, Aminoreste, Oxoreste. Die Cycloalkylgruppen können mit der entsprechenden Anzahl an Doppelbindungen auch aromatisch sein, d.h. Aryl-(C_{0-26})-alkylreste (z.B. Phenyl-, Pyridyl-, Naphthyl- etc.) sein. Insbesondere die aromatischen cyclischen Verbindungen können ferner Substituenten, wie Nitrogruppen und CF_3 und Phenylreste, enthalten.

„Cycloalkoxy-(C_{0-26})-alkylgruppen" sind cyclische Verbindungen mit 3 bis 8 Kohlenstoffatome, die über ein Sauerstoff direkt oder über einen Alkylenrest gebunden an das Grundgerüst sind. Der Alkylenrest kann verzweigt, unverzweigt und gesättigt oder mit Doppelbindungen ungesättigt sein. Mögliche Substituenten des Cycloalkylrestes sind u.a. Alkoxyreste (auch Alkylendioxyreste, wie Methylendioxy-), Alkylreste, Hydroxyreste, Halogenreste, Aminoreste, Oxoreste. Die Cycloalkylgruppen können mit der entsprechenden Anzahl an Doppelbindungen auch Mehrfachcyclen und aromatisch sein (z.B. Phenoxy-, Pyridoxy-, Naphthoxy- etc.). Insbesondere die aromatischen cyclischen Verbindungen können ferner Substituenten, wie Nitrogruppen, CF_3-Gruppen und Phenylreste, enthalten.

„Aminoreste" können zum Beispiel mit den wie oben definierten Alkylresten oder Cycloalkyl-(C_{0-26})-alkylresten substituiert sein.

„Amino-(C_{0-26})-alkylgruppen" sind Aminoreste, die auch über einen Alkylrest an das Grundgerüst gebunden sein können. Die Alkyl- und Aminogruppen sind wie oben definiert.

„Silylreste" können zum Beispiel mit den wie oben definierten Alkylresten oder Cycloalkyl-(C_{0-26})-alkylresten substituiert sein.

„Silyl"-(C_{0-26})-alkylgruppen" sind Silylreste, die auch über einen Alkylrest an das Grundgerüst gebunden sein können. Die Alkyl- und Silylgruppen sind wie oben definiert.

„Thio-(C_{0-26})-alkylgruppen" können zum Beispiel mit den wie oben definierten Alkylresten oder Cycloalkyl-(C_{0-26})-alkylresten substituiert sein. Die (C_{0-26})-Alkylgruppen sind gerad- oder verzweigtkettige Alkylenreste wie Methylen, Ethylen, Propylen, Isopropylen, Butylen, Isobutylen, tert.-Butylen, Pentylen, Hexylen und dergleichen. Sie können Doppel- oder Dreifachbindungen enthalten und z.B. mit Hydroxy-, Amino-, Halogen- (z.B. Fluor, Brom, Chlor), Oxoresten und Alkoxyresten, wie Methoxy-, Ethoxyresten, substituiert sein.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) lassen beispielsweise für Doppelbindungen enthaltende oder chirale Gruppen R_1 bis R_7 das Auftreten räumlicher Isomerer zu. Die erfindungsgemäße Verwendung der Verbindungen umfaßt alle räumlichen Isomere sowohl als Reinstoffe als auch in Form ihrer Mischungen.

Die Verbindungen sind insbesondere für die therapeutische und prophylaktischen Behandlung von Infektionen bei Mensch und Tier geeignet, die durch Bakterien, ein- und mehrzellige Parasiten und Pilze hervorgerufen werden.

Die Verbindungen sind gegen einzellige Parasiten (Protozoen) wirksam, insbesondere gegen Erreger der Malaria und der Schlafkrankheit sowie der Chagas-Krankheit, der Toxoplasmose, der Amöbenruhr, der Leishmaniosen, der Trichomoniasis, der Pneumozystose, der Balantidiose, der Kryptosporidiose, der Sarkozystose, der Akanthamöbose, der Naeglerose, der Kokzidiose, der Giardiose und der Lambliose.

Sie sind daher insbesondere als Malariaprophylaxe und als Prophylaxe der Schlafkrankheit sowie der Chagas-Krankheit, der Toxoplasmose, der Amöbenruhr, der Leishmaniosen, der Trichomoniasis, der Pneumozystose, der Balantidiose, der Kryptosporidiose, der Sarkozystose, der Akanthamöbose, der Naeglerose, der Kokzidiose, der Giardiose und der Lambliose geeignet.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe sind insbesondere gegen die folgenden Bakterien einsetzbar:
Bakterien der Familie Propionibacteriaceae, insbesondere der Gattung Propionibacterium, insbesondere die Art Propionibacterium acnes, Bakterien der Familie Actinomycetaceae, insbesondere der Gattung Actinomyces, Bakterien der Gattung Corynebacterium, insbesondere die Arten Corynebacterium diphteriae und Corynebacterium pseudotuberculosis, Bakterien der Familie Mycobacteriaceae, der Gattung Mycobacterium, insbesondere die Arten Mycob-

acterium leprae, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium bovis und Mycobacterium avium, Bakterien der Familie Chlamydiaceae, insbesondere die Spezies Chlamydia trachomatis und Chlamydia psittaci, Bakterien der Gattung Listeria, insbesondere die Art Listeria monocytogenes, Bakterien der Art Erysipelthrix rhusiopathiae, Bakterien der Gattung Clostridium, Bakterien der Gattung Yersinia, der Spezies Yersinia pestis, Yersinia pseudotuberculosis, Yersinia enterocolitica und Yersinia ruckeri, Bakterien der Familie Mycoplasmataceae, der Gattungen Mycoplasma und Ureaplasma, insbesondere die Art Mycoplasma pneumoniae, Bakterien der Gattung Brucella, Bakterien der Gattung Bordetella, Bakterien der Familie Neisseriaceae, insbesondere der Gattungen Neisseria und Moraxella, insbesondere die Arten Neisseria meningitides, Neisseria gonorrhoeae und Moraxella bovis, Bakterien der Familie Vibrionaceae, insbesondere der Gattungen Vibrio, Aeromonas, Plesiomonas und Photobacterium, insbesondere die Arten Vibrio cholerae, Vibrio anguillarum und Aeromonas salmonicidas, Bakterien der Gattung Campylobacter, insbesondere die Arten Campylobacter jejuni, Campylobacter coli und Campylobacter fetus, Bakterien der Gattung Helicobacter, insbesondere die Art Helicobacter pylori, Bakterien der Familien Spirochaetaceae und der Leptospiraceae, insbesondere der Gattungen Treponema, Borrelia und Leptospira, insbesondere Borrelia burgdorferi, Bakterien der Gattung Actinobacillus, Bakterien der Familie Legionellaceae, der Gattung Legionella, Bakterien der Familie Rickettsiaceae und Familie Bartonellaceae, Bakterien der Gattungen Nocardia und Rhodococcus, Bakterien der Gattung Dermatophilus, Bakterien der Familie Pseudomonadaceae, insbesondere der Gattungen Pseudomonas und Xanthomonas, Bakterien der Familie Enterobacteriaceae, insbesondere der Gattungen Escherichia, Klebsiella, Proteus, Providencia, Salmonella, Serratia und Shigella, Bakterien der Familie Pasteurellaceae, insbesondere der Gattung Haemophilus, Bakterien der Familie Micrococcaceae, insbesondere der Gattungen Micrococcus und Staphylococcus, Bakterien der Familie Streptococcaceae, insbesondere der Gattungen Streptococcus und Enterococcus und Bakterien der Familie Bacillaceae, insbesondere der Gattungen Bacillus und Clostridium.

Damit eignen sich Verbindungen und ihre Derivate zur Behandlung der Diphterie, der Acne vulgaris, der Listeriosen, des Rotlaufs bei Tieren, der Gasbrand beim Mensch und beim Tier, Pararauschbrand bei Mensch und Tier, Tuberkulose bei Mensch und Tier, Lepra, und weitere Mykobacteriosen bei Mensch und Tier, der Paratuberkulose der Tiere, Pest, mesenterialen Lymphadenitis und Pseudotuberkulose bei Mensch und Tier, Cholera, Legionärskrankheit, Borreliose bei Mensch und Tier, Leptospirosen bei Mensch und Tier, Syphilis, Campylobacter-Enteritiden bei Mensch und Tier, Moraxella-Keratokonjunc-tivitis und Serositis der Tiere, Brucellosen der Tiere und des Menschen, Milzbrand bei Mensch und Tier, Aktinomykose bei Mensch und Tier, Streptotrichosen, Psittakose/Ornithose bei Tieren, Q-Fieber, Ehrlichiose.

Weiter ist der Einsatz nützlich bei der Helicobacter-Eradikationstherapie bei Ulcera des Magendarmtraktes.

Es können auch Kombinationen mit einem weiteren Antibiotikum zur Behandlung der obengenannten Erkrankungen eingesetzt werden. Für Kombinationspräparate mit anderen Antiinfektiva eignen sich insbesondere Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol, Pyrazinamid, Streptomycin, Protionamid und Dapson zur Behandlung der Tuberkulose.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, hierzu gehören im allgemeinen pharmazeutisch verträgliche Salze, Ester und ein Salz eines solchen Esters, oder aber Verbindungen, die bei Applikation die erfindungsgemäßen Verbindungen als Stoffwechselprodukte oder Abbauprodukte bereitstellen, auch "Prodrugs" genannt, können für die Verabreichung in irgendeiner geeigneten Weise analog zu bekannten antiinfektiös wirkenden Mitteln (gemischt mit einem nicht toxischen pharmazeutisch akzeptablen Träger) zubereitet werden.

Zu pharmazeutisch akzeptablen Salzen der Verbindungen gehören Salze, die die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formeln (I) in ihrer protonierten Form als Ammoniumsalz anorganischer oder organischer Säuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Zitronensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, p-Toluolsulfonsäure, bilden.

Pharmazeutisch besonders geeignet sind auch die Salze, wie Natriumsalz, Kaliumsalz, Calciumsalz, Ammoniumsalz, Ethanolaminsalz, Triethylaminsalz, Dicyclohexylaminsalz und Salze einer Aminosäure wie Argininsalz, Asparaginsäuresalz, Glutaminsäuresalz.

Die Aktivität der Substanzen wird in einem Versuchssystem bestimmt. Dieses System beruht auf die Messung der Inhibition des Wachstums von Bakterien, Parasiten oder Pilzen in vitro. Hierzu werden zum Teil Versuchsverfahren verwendet, die dem Fachmann bekannt sind.

Zum Beispiel wird zur Bestimmung der Antimalaria-Aktivität die Inhibition des Wachstums von Malaria-Parasiten in Blutkulturen bestimmt.

Die Bestimmung der antibakteriellen Aktivität beruht auf Messung der Hemmung von Bakterienwachstum auf Nährböden und in Flüssigkulturen.

Die Bestimmung der fungiziden Aktivität beruht auf Inhibition des Wachstums von Pilzen auf Nährböden und in Flüssigkulturen.

Einige der Mikroorganismen, die untersucht werden sollen, können nur in Tiermodellen untersucht werden. Hier werden die entsprechenden Modelle angewendet.

Substanzen, die eine Wirksamkeit in den in vitro Meßsystemen zeigen, werden in in vivo

Modellen weiter untersucht. Die antiparasitäre, fungizide oder antibakterielle Aktivität wird in den entsprechenden Tiermodelle weiter evaluiert.

Die pharmazeutisch wirksamen Mittel können in Form von pharmazeutischen Zubereitungen in Dosierungseinheiten zubereitet werden. Dies bedeutet, daß die Zubereitung in Form einzelner Teile, z. B. Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suppositorien und Ampullen vorliegen, deren Wirkstoffgehalt einem Bruchteil oder einem Vielfachen einer Einzeldosis entsprechen. Die Dosierungseinheiten können z. B. 1, 2, 3 oder 4 Einzeldosen oder 1/2, 1/3 oder 1/4 einer Einzeldosis enthalten. Eine Einzeldosis enthält vorzugsweise die Menge Wirkstoff, die bei einer Applikation verabreicht wird und die gewöhnlich einer ganzen, einer halben oder einem Drittel oder einem Viertel einer Tagesdosis entspricht.

Unter nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen sind feste, halbfeste oder flüssige Verdünnungsmittel, Füllstoffe und Formulierungshilfsmittel jeder Art zu verstehen.

Als bevorzugte pharmazeutische Zubereitungen seien Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulate, Suppositorien, Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotions, Puder und Sprays genannt. Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können den oder die Wirkstoffe neben den üblichen Trägerstoffen enthalten, wie (a) Füll- und Streckmittel, z. B. Stärken, Milchzucker, Rohrzucker, Glukose, Mannit und Kieselsäure, (b) Bindemittel, z. B. Carboxymethylcellulose, Alginate, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, (c) Feuchthaltemittel, z. B. Glycerin, (d) Sprengmittel, z. B. Agar-Agar, Calciumcarbonat und Natriumcarbonat, (e) Lösungsverzögerer, z. B. Paraffin und (f) Resorptionsbeschleuniger, z. B. quarternäre Ammoniumverbindungen, (g) Netzmittel, z. B. Cetylalkohol, Glycerinmonostearat, (h) Adsorptionsmittel, z. B. Kaolin und Bentonit und (i) Gleitmittel, z. B. Talkum, Calcium- und Magnesiumstearat und feste Polyethylenglykole oder Gemische der unter (a) bis (i) aufgeführten Stoffe.

Die Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können mit den üblichen, gegebenenfalls Opakisierungsmittel enthaltenden Überzügen und Hüllen versehen sein und auch so zusammengesetzt sein, daß sie den oder die Wirkstoffe nur oder bevorzugt in einem bestimmten Teil des Intestinaltraktes gegebenenfalls verzögert abgeben, wobei als Einbettungsmassen z. B. Polymersubstanzen und Wachse verwendet werden können.

Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls mit einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

Suppositorien können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen wasserlöslichen oder

wasserunlöslichen Trägerstoffe enthalten, z. B. Polyethylenglykole, Fette, z. B. Kakaofett und höhere Ester (z. B. C_{14}-Alkohol mit C_{16}-Fettsäure) oder Gemische dieser Stoffe.

Salben, Pasten, Cremes und Gele können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Tragant, Cellulosederivate, Polyethylenglykole, Silikone, Bentonite, Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid oder Gemische dieser Stoffe.

Puder und Sprays können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. Milchzucker, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und Polyamidpulver oder Gemische dieser Stoffe. Sprays können zusätzlich die üblichen Treibmittel, z. B. Chlorfluorkohlenwasserstoffe, enthalten.

Lösungen und Emulsionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, z. B. Wasser, Ethylalkohol, Isopropylalkohol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol, Dimethylformamid, Öle, insbesondere Baumwollsaatöl, Erdnußöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Ricinusöl und Sesamöl, Glycerin, Glycerinformal, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyethylenglykole und Fettsäureester des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Zur parenteralen Applikation können die Lösungen und Emulsionen auch in steriler und blutisotonischer Form vorliegen.

Suspensionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie flüssige Verdünnungsmittel, z. B. Wasser, Ethylalkohol, Propylenglykol, Suspendiermittel, z. B. ethoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyethylensorbit- und Sorbitan-Ester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiummetahydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Tragant oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Die genannten Formulierungsformen können auch Färbemittel, Konservierungsstoffe sowie geruchs- und geschmacksverbessernde Zusätze, z. B. Pfefferminzöl und Eukalyptusöl und Süßmittel, z. B. Saccharin, enthalten.

Die Wirkstoffe der Formel (I) sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen, vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5 Gew.-%, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein.

Die pharmazeutischen Zubereitungen können außer den Verbindungen der Formel (I) auch

weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Die Verbindungen können mit bisher beschriebenen Substanzen mit antibakterieller, antiviraler, antimyktoischer und antiparasitärer Eigenschaften verwendet werden. Hierzu gehören insbesondere Verbindungen, die bereits in der Therapie Anwendung gefunden haben oder noch angewendet werden. Hierzu sind insbesondere geeignet Stoffe, die in der in der Roten Liste oder in Simon/Stille, Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis, 9.Auflage 1998 Schattauer Verlag, oder unter http:/www.customs.treas.gov/imp-exp/rulings/harmoniz/hrm129.html im Internet mitaufgeführt. Insbesondere können die Derivate mit Penicilline, Benzylpenicillin (Penicillin G), Phenoxypenicilline, Isoxazolylpenicilline, Aminopenicilline, Ampicillin, Amoxixillin, Bacampicillin, Carboxypenicillin, Ticarcillin, Temocillin, Acyalaminopenicilline, Azlocillin, Mezlocillin, Piperacillin, Apalcillin, Mecillinam, Cephalosporine, Cefazolin-Gruppe, Cefuroxim-Gruppe, Cefoxitin-Gruppe, Cefoxitin, Cefotetan, Cefmetazol, Latamoxef, Flomoxef, Cefotaxim-Guppe, Cefozidim, Ceftazidim-Gruppe, Ceftazidim, Cefpirom, Cefepim, übrige Cephalosporine, Cefsulodin, Cefoperazon, Oralcephalosporine der Cefalexin-Gruppe, Loracarbef, Cefprozil, neue Oralcephalosporine mit erweitertem Spektrum, Cefixim, Cefpodoxim-Proxetil, Cefuroxim-Axetil, Cefetamet, Cefotiam-Hexetil, Cefdinir, Ceftibuten, andere ß-Lactam-Antibiotika, Carbapenem, Imipenem /Cilastatin, Meropenem, Biapenem, Aztreonam, ß-Lactamase-Hemmer, Clavulansäure/Amoxicillin, Clavulansäure/Ticarcillin, Sulbactam/Ampicillin, Tazobactam/Piperacillin, Tetracycline, Oxytetracyclin, Rolitetraxyxlin, Doxycyclin, Minocyclin, Chloramphenicol, Aminoglykoside, Gentamicin, Tobramycin, Netilmicin, Amikacin, Spectinomyxin, Makrolide, Erythromycin, Clarithromycin, Roxithromycin, Azithromycin, Dirithromycin, Spiramycin, Josamycin, Lincosamide, Clindamycin, Fusidinsäure, Glykopeptid-Antibiotika, Vancomycin, Tecoplanin, Pristinamycin-Derivate, Fosfomycin, Antimikrobielle Folsäureantagonisten, Sulfonamide, Co-Trimoxazol, Trimethoprim, andere Diaminopyrimidin-Sulfonamid-Kombinationen, Nitrofurane, Nitrofurantoin, Nitrofurazon, Gyrase-Hemmer (Chinolone), Norfloxacin, Ciprofloxacin, Ofloxacin, Sparfloxacin, Enoxacin, Fleroxacin, Pefloxacin, Lomefloxacin, Bay Y3118, Nitroimidazole, antimykobakterielle Mittel, Isoniazid, Rifampicin, Rifabutin, Ethambutol, Pyrazinamid, Streptomycin, Capreomycin, Prothionamid, Terizidon, Dapson, Clofazimin, Lokalantibiotika, Bacitracin, Tyrothricin, Polymyxine, Neomycin, Kanamycin, Paromomycin, Mupirocin, antivirale Mittel, Acyclovir, Ganciclovir, Azidothymidin, Didanosin, Zalcitabin, Thiacytidin, Stavudin, Ribavirin, Idoxuridin, Trifluridin, Foscarnet, Amantadin, Interferone, Tibol-Derivate, Proteinase-Inhibitoren, Antimykotika, Polyene, Amphothericin B, Nystatin, Natamycin, Azole, Azole zur septischen Therapie, Miconazol, Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol, UK-109.496, Azole für lokale Anwendung, Clotrimazol, Econazol, Isoconazol, Oxiconazol, Bifonazol, Flucytosin, Griseofulvin, Ciclopiroxolamin, Tolnaftat, Naftifin, Terbinafin, Amorolfin, Antrachinone, Betulinic acid, Semianthrachinone, Xanthone, Naphtoquinone, Aryaminoalkohole, Chinin, Quinidine, Mefloquin, Halofantrin, Chloroquin, Amodiaquin,

Acridin, Benzonaphthyridin, Mepacrin, Pyronaridin, Dapson, Sulfonamide, Sulfadoxin, Sulfalene, Trimethoprim, Proguanil, Chlorproguanil, Diaminopyrimidine, Pyrimethamin, Primaquin, Aminoquinoline, WR 238,605, Tetracyclin, Doxycyclin, Clindamycin, Norfloxacin, Ciprofloxacin, Ofloxacin, Artemisinin, Dihydroartemisinin, 10b artemether, Arteether, Artesunat, Atovaquon, Suramin, Melarsoprol, Nifurtmox, Stibogluconat-Natrium, Pentamidin, Amphotericin B, Metronidazol, clioquinol, Mebendazol, Niclosamid, Praziquantel, Pyrantel, Tiabendazol, Diethylcarbamazin, Ivermectin, Bithionol, Oxamniquin, Metrifonat, Piperazin, Embonat.

Ferner können die erfindungsgemäßen Verbindungen in den pharmazeutischen Mitteln in Kombination mit Sulfonamid, Sulfadoxin, Artemisinin, Atovaquon, Chinin, Chloroquin, Hydroxychloroquin, Mefloquin, Halofantrin, Pyrimethamin, Armesin, Tetracycline, Doxycyclin, Proguanil, Metronidazol, Praziquantil, Niclosamid, Mebendazol, Pyrantel, Tiabendazol, Diethylcarbazin, Piperazin, Pyrivinum, Metrifonat, Oxamniquin, Bithionol oder Suramin oder mehreren dieser Substanzen vorliegen.

Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten Methoden, z. B. durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen.

Die genannten Zubereitungen können bei Mensch und Tier entweder oral, rektal, parenteral (intravenös, intramuskulär, subkutan), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, lokal (Puder, Salbe, Tropfen) und zur Therapie von Infektionen in Hohlräumen, Körperhöhlen angewendet werden. Als geeignete Zubereitungen kommen Injektionslösungen, Lösungen und Suspensionen für die orale Therapie, Gele, Aufgußformulierungen, Emulsionen, Salben oder Tropfen in Frage. Zur lokalen Therapie können ophtalmologische und dermatologische Formulierungen, Silber- und andere Salze, Ohrentropfen, Augensalben, Puder oder Lösungen verwendet werden. Bei Tieren kann die Aufnahme auch über das Futter oder Trinkwasser in geeigneten Formulierungen erfolgen. Ferner können Gele, Pulver, Puder, Tabletten, Retard-Tabletten, Premixe, Konzentrate, Granulate, Pellets, Tabletten, Boli, Kapseln, Aerosole, Sprays, Inhalate bei Mensch und Tier angewendet werden. Ferner können die erfindungsgemäßen Verbindungen in andere Trägermaterialien wie zum Beispiel Kunststoffe, (Kunststoffketten zur lokalen Therapie), Kollagen oder Knochenzement eingearbeitet werden.

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die Wirkstoffe der Formel (I) in Gesamtmengen von etwa 0,05 bis etwa 600, vorzugsweise 0,5 bis 200 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 200,

insbesondere 1 bis 60 mg/kg Körpergewicht. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden Patienten, der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der obengenannten Menge Wirkstoff auszukommen, während in anderen Fällen die oben angeführte Wirkstoffmenge überschritten werden muß. Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch den Fachmann aufgrund seines Fachwissens erfolgen.

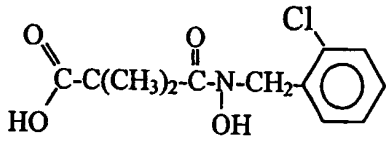
Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in den üblichen Konzentrationen und Zubereitungen bei Tieren zusammen mit dem Futter bzw. mit Futterzubereitungen oder mit dem Trinkwasser gegeben werden.

Dem Fachmann sind die Herstellungsverfahren für die erfindungsgemäßen Stoffe z.B. aus der US-P-4 405 357 bekannt.

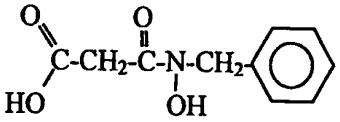
Im folgenden wird die Wirksamkeit einiger erfindungsgemäßer Verbindungen anhand von Beispielen dargestellt:

Es werden die folgenden Substanzen untersucht:

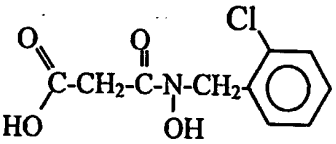
Substanz 1:



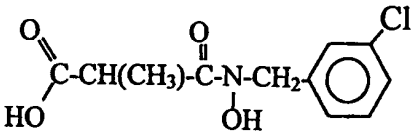
Substanz 2:



Substanz 3:



Substanz 4:



Experimente zeigen, daß die Wirkung der Verbindungen auf einer Inhibierung des 1-Desoxy-D-xylulose-5-phosphat-(DOXP)-Stoffwechselweges beruht, der in Bakterien, Parasiten und Pilzen, nicht jedoch für den Menschen nachgewiesen werden kann. Das folgende Beispiel zeigt demzufolge die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen auf die DOXP-Reductoisomerase.

Beispiel 1

Die DOXP-Reductoisomerase von Escherichia coli wurde als rekombinantes Protein in E.coli exprimiert. Die Aktivität der DOXP-Reductoisomerase wurde in einem Ansatz, der 100 mM Tris-HCl (pH = 7,5), 1 mM $MnCl_2$, 0,3 mM NADPH und 1 mM DOXP enthielt, bestimmt. Dabei wurde die Oxidation von NADPH in einem Spektrophotometer bei 365 nm gemessen. Zur Durchführung der Inhibitionsstudien wurde die Aktivität der DOXP-Reductoisomerase in Gegenwart der Verbindungen 1 bis 4 in verschiedenen Konzentrationen zwischen 0,1 und 100 µmol l-1 gemessen. Aus den Meßwerten wurde die Konzentration bestimmt, bei der das Enzym halbmaximal inhibiert wird (IC_{50}). Die Ergebnisse, d.h. die IC50-Werte, sind in der Tabelle aufgeführt.

Beispiel 2

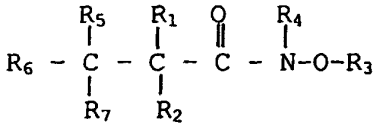
Die Antimalaria-Wirksamkeit der Substanzen 1 bis 4 wurde an in-vitro-Kulturen des Malaria-Erregers Plasmodium falciparum bestimmt. Die Vertiefungen einer 96-well- Mikrotiterplatte wurden mit je 200 µl einer asynchronen Plasmodium falciparum-Kultur bei 0,4 % Parasitämie und 2 % Hämatokrit beschickt. Dann wurde eine serielle Verdünnungsreihe der Verbindungen in Dreierschritten zwischen Konzentrationen von 100 bis 0,14 µmol l^{-1} hergestellt. Die Platten wurden bei 37°C, 3 % CO_2 und 5 % O_2 über einen Zeitraum von 48 Stunden inkubiert. Dann wurden zu jedem well 30 µl Medium supplementiert mit 27 µCi ml^{-1} [^{3}H]-Hypoxanthin zugefügt. Nach 24-stündiger Inkubation wurden die Parasiten durch Filtration auf Glasfaserfilter geerntet und die incorporierte Radioaktivität gemessen. Die Inhibition des Parasitenwachstums wurde als prozentuale Inhibition der Tritiumincorporation gemessen. Die Inhibition des Parasitenwachstums wurde als prozentuale Inhibition der Tritiumincorporation bezogen auf einen Vergleich ohne Substanz ausgedrückt. Durch Extrapolation der Werte wurde die halbmaximale inhibitorische Konzentration (IC50) der Substanz bestimmt. Die Ergebnisse, d.h. die IC50-Werte, sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt:

Tabelle

Substanz Nr.	IC50/(µM) (Reductoisomerase)	IC50/(µM) (Parasiten)
1	20	28
2	37	32
3	24	33
4	40	48

Patentansprüche

1. Verwendung mindestens einer Verbindung der Formel (I)



(I)

R_3 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, Alkylgruppen, Alkoxy-(C_{0-26})-alkylgruppen, C_{3-14}-Cycloalkyl-(C_{0-26})-alkylgruppen, Cycloalkoxy-(C_{0-26})-alkylgruppen, Amino-(C_{0-26})-alkylgruppen, Silyl-(C_{0-26})-alkylgruppen und Thio-(C_{0-26})-alkyl-gruppen besteht, wobei jeder Alkylrest und jeder Alkoxyrest verzweigt oder unverzweigt und jeder Alkylrest, jeder Alkoxyrest und jede Cycloalkylgruppe gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppel- oder Dreifachbindungen ungesättigt und mit Hydroxy-, Amino-, Halogen-, Oxogruppen und Alkoxyresten substituiert sein kann und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Cycloalkylgruppen durch Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome ersetzt sein können,

R_4 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, Alkylresten, Acylresten und Cycloalkyl-(C_{0-26})-alkylgruppen besteht, wobei jeder Alkylrest und jeder Acylrest verzweigt oder unverzweigt und jeder Alkylrest, jeder Acylrest und jede Cycloalkylgruppe gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppel- oder Dreifachbindungen ungesättigt und mit Hydroxy-, Amino-, Halogen-, Oxogruppen und Alkoxyresten substituiert sein kann und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Cycloalkylgruppen durch Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome ersetzt sein können,

R_1 und R_2 gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Hydroxy-, Halogen-, substituierten und unsubstituierten Aminoresten, substituierten und unsubstituierten Alkylresten, substituierten und unsubstituierten Alkoxyresten und substituierten und unsubstituierten Cycloalkyl-(C_{0-26})-alkylgruppen besteht, wobei jeder Alkylrest und jeder Alkoxyrest verzweigt oder unverzweigt und jeder Alkylrest, jeder Alkoxyrest und jede Cycloalkylgruppe gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppel- oder Dreifachbindungen ungesättigt sein kann und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Cycloalkylgruppen durch Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome ersetzt sein können,

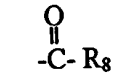
R_5, R_6 und R_7 gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Hydroxy-, Halogen-, substituierten und unsubstituierten C_1-C_{26}-Alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Cycloalkyl-(C_{0-26})-alkylgruppen, sub-

stituierten und unsubstituierten Cycloalkoxy-(C_{0-26})-alkyl-gruppen, substituierten und unsubstituierten Cycloalkoxy-(C_{0-26})-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Aminogruppen und substituierten, unsubstituierten Thio-(C_{0-26})-alkylgruppen und substituierten oder unsubstituierten Acylresten besteht, wobei jeder Alkylrest, jeder Alkoxyrest und jeder Acylrest verzweigt oder unverzweigt und jeder Alkylrest, jeder Alkoxyrest und jede Cycloalkylgruppe gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppel- oder Dreifachbindungen ungesättigt sein kann und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Cycloalkylgruppen durch Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome ersetzt sein können, wobei R_5 alternativ mit R_1 auch einen Ring bilden kann,
und R_3 und R_7 eine Kohlenstoff-Sauerstoff-Einfachbindung aufweisen können, derart daß eine Ringstruktur vorliegt,

oder ihrer pharmazeutisch akzeptablen Salze, Ester und Salze der Ester zur prophylaktischen oder therapeutischen Behandlung von Infektionen, die durch Bakterien, Parasiten oder Pilze hervorgerufen werden.

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R_1 und R_2 gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus substituierten und unsubstituierten Alkylgruppen, bevorzugt C_1-C_4-Alkylgruppen besteht.

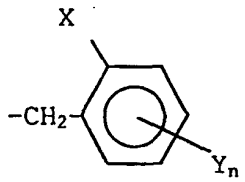
3. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß R_3 aus der Gruppe ausgewählt, die aus Wasserstoff, substituierten und unsubstituierten Alkylgruppen, bevorzugt C_1-C_4-Alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten aromatischen C_7-C_{14}-Cycloalkylgruppen, einer Pyranylgruppe und einer t-Butyldimethylsilylgruppe und



besteht, in der R_8 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus substituierten und unsubstituierten, bevorzugt mit Halogen substituierten Alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Cyloalkyl(C_{0-26})-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Aminogruppen, substituierten und unsubstituierten Alkoxygruppen, substituierten und unsubstituierten Phenoxygruppen, substituierten und unsubstituierten Alkylthiogruppen, substituierten und unsubstituierten, bevorzugt unsubstituierten oder mit Halogen-, Methyl-, Methoxy-, Nitro-, Amino- oder CF_3-Gruppen substituierten, aromatischen Cycloalkylthiogruppen besteht.

4. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß

R_4 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, substituierten und unsubstituierten Alkylresten, substituierten und unsubstituierten Phenylresten und



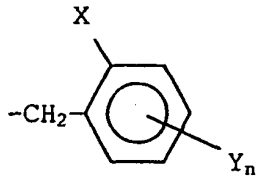
besteht, wobei X aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, Halogen, C_{1-4}-Alkylresten, Phenylresten besteht und Y aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, Halogen, C_{1-4}-Alkylresten, Nitroresten, Methoxyresten, Methylendioxygruppen besteht, wobei n 0 oder 1 ist.

5. Verwendung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß X aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Chlor, Brom, Fluor besteht, und Y aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus 4-Chlor-, 4-Brom-, 4-Fluor-, 5-Fluor- und 4,5-Methylendioxygruppen besteht, wobei n 0 oder 1 ist

6. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß R_7 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff und Halogen besteht oder R_3 und R_7 eine Kohlenstoff-Sauerstoff-Einfachbindung aufweisen, derart daß eine Ringstruktur vorliegt.

7. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß R_1 und R_2 unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Methyl und Ethyl besteht,

R_4



ist und R_5 und R_6 aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Chlor, Brom und Methoxygruppen besteht.

8. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß R_1 und R_2 Methylgruppen sind, R_3 und R_7 Wasserstoff sind oder eine Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindung aufweisen, die eine Ringstruktur bildet.

9. Verwendung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß es als Wirkstoff mindestens eine Substanz aus der Gruppe enthält, die aus 3-Chlor-N-(2-Chlorphenyl)methyl-N-hydroxy-2,2-dimethylpropanamid, N-(2-Chlorphenyl)methyl-N-hydroxy-2,2-Dimethylpropanamid, 3-Chlor-N-hydroxy-N-phenyl-2,2-dimethylpropanamid, N-(2-Bromphenyl)-methyl-3-chlor-N-hydroxy-2,2-dimethylpropanamid, 3-Chlor-N-hydroxy-2,2-dimethyl-N-(2-methylphenyl)methylpropanamid, 3-Chlor-N-hydroxy-2,2-N-trimethylpropanamid, 3-Chlor-N-hydroxy-2,2-dimethyl-N-(phenylmethyl)-propanamid, 3-Chlor-N-(2,4-dichlorphenylmethyl)-N-hydroxy-2,2-dimethylpropanamid, 3-chlor-N-(2-chlorphenyl)methyl-N-methoxy-2,2-dimethylpropan-amid, 3,3-Dichlor-N-(2-chlorpenyl)methyl-N-hydroxy-2,2-dimethylpropanamid, 3-Chlor-N-(2-fluorphenyl)methyl-N-hydroxy-2,2-dimethylpropanamid, 3-Brom-N-(2-chlorphenyl-methyl-N-hydroxy-2,2-dimethylpropanamid, N-Benzoyloxy-3-chlor-N-(2-chlorphenyl)methyl-2,2-dimethylpropanamid, N-Acetoxy-3-chlor-N-(2-chlorphenyl)methyl-2,2-dimethylpropan-amid, N-(Chlorace-toxy)-3-chlor-N-(2-chlorphenyl)methyl-2,2-dimethylpropanamid, 2-(2-Chlorphenyl)methyl-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 4,4-Dimethyl-2-phenyl-3-isoxazolidinon, 2-(2-Bromphenyl)methyl-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 4,4-Dimethyl-2-(2-methyl-phenyl)methyl-3-isoxazolidinon, 2,4,-Trimethyl-3-isoxazoli-dinon, 4,4-Dimethyl-2-phenylmethyl-3-isoxazolidinon, 2-(2,4-Dichlor-phenyl)methyl-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 5-Chlor-2-(2-chlorphenyl)methyl-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-(2-Chlorphenyl)methyl-5-methoxy-4,4-dimethyl-3-isoxazoli-dinon, 2-(2-Fluorphenyl)methyl-4,4-dimethyl-3-isoxazolidi-non, N-[(2-Chlorphenyl)methyl]-N,3-dihydroxy-2,2-dimethyl-propanamid, 3-Chlor-N-[(2-chlorphenyl)methyl]-2,2-dimethyl-N-(methylamino-carbonyloxy)propanamid, 3-Chlor-N-[(2-chlor-phenyl)methyl]N-[(2-tetrahydropyranyl)oxyl-2,2-dimethyl-propanamid, 3-Chlor-N-[(2-chlorphenyl)methyl]-2,2-dimethyl-N-[dimethyl(1,1-dimethyl-ethyl)silyloxypropanamid, 3-Acetoxy-N-[(2-chlorphenoxy)-methyl]-N-hydroxy-2,2-dimethylpropanamid, 2,[(2-Chlor-4-fluorphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlor-5-fluorphenyl)-methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(2,4,5-Trichlor-phenyl)methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlor-6-fluorphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazoli-dinon, 2-[(2-Chlorphenyl)methyl]-5-ethoxy-4,4-dimethyl-3-isoxazoli-dinon, 2-[(2-Chlorphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-5-phenyl-amino-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlorphenyl)methyl]-5-hydroxy-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 3-Chlor-N-[(2-chlor-phenyl)methyl]-2,2-dimethyl-N-[(phenylamino)carbonyloxy]-propanamid, 3-Chlor-N-[(2-chlorphenyl)methyl]-2,2-dimethyl-N-([(2-chlorphenyl)methyl]-2,2-dimethyl-N-phenoxycarbonyl-oxy)propanamid, 3-Chlor-N-[(2-chlorphenyl)methyl]-N-ethoxy-carbonyloxy-2,2-dimethylpropanamid, N-Benzoyloxy-3,3-dichlor-N-[(2-chlorphenyl)methyl]-2,2-dimethylpropanamid, N-(2-Brom-phenyl)methyl-3,3-dichlor-

N-hydroxy-2,2-dimethyl)propanamid, 3-Chlor-N-[(2-chlorphenyl)methyl]-N-(4-nitobenzoyloxy)-2,2-dimethylpropanamid, 3-Chlor-N-[2-chlorphenylm,ethyl)]-2,2-dimethyl-N-[(2-methylphenyl)-carbonyloxy]propanamid, 3-Chlor-N-dichloracetoxy-N-[(2-chlorphenyl)methyl]-2,2-dimethylpropan-amid, 3-Chlor-N-[2-chlorphenyl)methyl]-2,2-dimethyl-N-[(4-methylphenyl)sulfo-nyloxy]propanamid, 3-Chlor-N-[2-chlor-phenyl)methyl]-2,2-dimethyl-N-[(1,1-dimethylethyl)carbonyl-oxy]propanamid, 3-Chlor-N-[2-chlorphenyl)methyl]-2,2-dimethyl-N-(ethylthio-carbonyloxy)propanamid, 3-Chlor-N-[(2,2,2-trichlorethoxy)-carbonyloxy)-N-[(2-chlorphenyl)methyl]-2,3-dimethylpropan-amid, 3-Chlor-N-[(2-chlorphenyl)aminocarbonyl-oxy-N-[(2-chlorphenyl)methyl]-2,2-dimethylpropanamid, 3-Chlor-N-[(4-chlorphenyl)aminocarbonyloxy-N-[(2-chlorphenyl)methyl]-2,2-dimethylpropanamid, 3-Chlor-N-[2-chlorphenyl)methyl]-2,2-dimethyl-N-(phenylmethoxy)propanamid, 3-Chlor-N-[(2,4-dichlor-phenyoxy)acetoxy)-N-[(2-chlorphenyl)methyl]-2,2-dimethyl-propanamid, , 3-Chlor-N-[2-chlorphenyl)methyl]-2,2-dimethyl-N-[(3-trifluormethyl)benzoyloxypropanamid, 3-Chlor-N-[2-chlor-phenyl)methyl]-2,2-dimethyl-N-[(4-methyl-phenyl)aminocarbonyl-oxy)-propanamid, 3-Chlor-N-[2-chlorphenyl)methyl]-N-[(3,4-chlorphenyl)aminocarbonyloxy]-2,2-dimethylpropanamid, 3-Chlor-N-(3-chlor-2,2-dimethyl-1-oxo-propoxy)-N-[(2-chlorphenyl)-methyl]-2,2-dimethylpropan-amid, 3-Brom-N-[(2-Bromphenyl)-methyl]-N-hydroxy-2,2-dimethylpropanamid, 3-Chlor-N-[(2-chlorphenyl)methyl]-N-[(2-fluorphenyl)aminocarbonyloxy]-2,2-dimethylpropanamid,3-Chlor-N-[(2-chlorphenyl)methyl]-N-[(4-methoxyphenyl)-aminocarbonyloxy]-2,2-dimethylpropanamid, 3-Chlor-N-[(2-chlorphenyl)methyl]-N-[(3-trifluormethylphenyl)-amino-carbonyloxy]-2,2-dimethylpropanamid, 3-Brom-N-[(2-chlor-phenyl)methyl]-N-(methylaminocarbonyloxy)-2,2-dimethyl-propanamid, 3-Brom-N-(2-chloracetoxy)-N-[(2-chlorphenyl)-methyl]-2,2-dimethylpropanamid, 3-Chlor-N-[2,5-dichlor-(formylamino)-benzoyl]oxy-N-[(2-chlorphenyl)methyl]-2,2-dimethylpropanamid, 3-Brom-N-[(2-bromphenyl)methyl]-N-chloracetoxy-2,2-dimethylpropanamid, 3-Brom-N-[(2-brom-phenyl)-methyl]-N-(methylcarbonyloxy)-2,2-dimethylpropan-amid, 3-Brom-N-[(2-bromphenyl)methyl]-N-[(2-chlorphenyl)-aminocarbonyloxy]-2,2-dimethylpropanamid, 2-[(2-Chlor-phenyl)methyl]-N-hydroxy-2,2-dimethyl-3-methylthio-propanamid, 3-Penylcarbonyloxy)-N-[(2-chlorphenyl)-methyl]-N-hydroxy-2,2-dimethylpropanamid, 2-[(4-Chlorphenyl)-methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(3,4-Dichlor-phenyl)methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(Chlor-phenyl)methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon-5-ylacetat, 2-[(Chlorphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazoli-dinon-5-ylbenzoat, 2-[(Chlorphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazo-lidinon-5-yldichloracetat, 2-[(Chlorphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon-5-ylphenylcarbamat, 2-[(Chlor-phenyl)methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon-5-ylmethyl-carbamat, 2-[(2-Chlor-4-cyanophenyl)methyl]-4,4-dimethyl-

3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlor-5-methoxyphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlor-4-methoxyphenyl)-methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(2,4-Difluor-phenyl)methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(4-Brom-2-chlorphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Brom-4-fluorphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(6-Chlor-1,3-benzdioxol-5-yl)methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazoli-dinon, 2-[(2-Chlorphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-5-phenoxy-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlorphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-5-(1-methylethoxy)-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlorphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-5-(phenylmethoxy)-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Brom-phenyl)methyl]-5-chlor-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(2,5-Dichlorphenyl)methyl]-4,4-dimethyl--3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlorphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-5-propoxy-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlor-phenyl)methyl]-4,4-dimethyl-5-(2-propenyloxy)-3-isoxazo-lidinon, 2-[(2-Chlorphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-5-(2-propinyloxy)-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlorphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-5-(2-methoxyethoxy)-3-isoxazolidinon, 2-[(4-Fluor-2-iodphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlor-phenyl)methyl]-5-cyclopentoxy-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlorphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-5-(4-nitophenoxy)-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlorphenyl)-methyl]-5-cyclopropyl-methoxy-4,4-dimethyl-3-isoxazoli-dinon, 2-[(2-Bromphenyl-(methyl)]-4,4-dimethyl-5-(2-propinoxy)-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlorphenyl)methyl]-5-(3-butinoxy)-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlor-phenyl)methyl]-5-(2-butinoxy)-4,4-dimethyl-3-isoxazolidi-non, 2-[(2-Chlorphenyl)methyl]-5-(3-butenoxy)-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlorphenyl)-methyl]-5-pentoxy-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlor-phenyl)methyl]-5-hexoxy-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlorphenyl)-methyl]-5-(1-methylpropoxy)-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlorphenyl)methyl]-5-(3-methyl-3-butenoxy)-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlorphenyl)-methyl]-5-butoxy-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon und 2-[(2-Chlor-phenyl)methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon besteht.

10. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Vorbeugung und Behandlung von Infektionen verursacht durch einzellige Parasiten, nämlich Erreger der Malaria, der Schlafkrankheit, der Chagas-Krankheit, der Toxoplasmose, der Amöbenruhr, der Leishmaniosen, der Trichomoniasis, der Pneumozystose, der Balantidiose, der Kryptosporidiose, der Sarkozystose, der Akantha-möbose, der Naeglerose, der Kokzidiose, der Giardiose und der Lambliose.

11. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Vorbeugung und Behandlung von Infektionen, die durch Bakterien hervorgerufen werden, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Bakterien der Familie Propionibacteriaceae, insbesondere der Gattung Propionibacterium, insbesondere die Art Propionibacterium acnes, Bakterien der Fami-

lie Actinomycetaceae, insbesondere der Gattung Actinomyces, Bakterien der Gattung Corynebacterium, insbesondere die Arten Corynebacterium diphteriae und Corynebacterium pseudotuberculosis, Bakterien der Familie Mycobacteriaceae, der Gattung Mycobacterium, insbesondere die Arten Mycobacterium leprae, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium bovis und Mycobacterium avium, Bakterien der Familie Chlamydiaceae, insbesondere die Spezies Chlamydia trachomatis und Chlamydia psittaci, Bakterien der Gattung Listeria, insbesondere die Art Listeria monocytogenes, Bakterien der Art Erysipelthrix rhusiopathiae, Bakterien der Gattung Clostridium, Bakterien der Gattung Yersinia, der Spezies Yersinia pestis, Yersinia pseudotuberculosis, Yersinia enterocolitica und Yersinia ruckeri, Bakterien der Familie Mycoplasmataceae, der Gattungen Mycoplasma und Ureaplasma, insbesondere die Art Mycoplasma pneumoniae, Bakterien der Gattung Brucella, Bakterien der Gattung Bordetella, Bakterien der Familie Neisseriaceae, insbesondere der Gattungen Neisseria und Moraxella, insbesondere die Arten Neisseria meningitides, Neisseria gonorrhoeae und Moraxella bovis, Bakterien der Familie Vibrionaceae, insbesondere der Gattungen Vibrio, Aeromonas, Plesiomonas und Photobacterium, insbesondere die Arten Vibrio cholerae, Vibrio anguillarum und Aeromonas salmonicidas, Bakterien der Gattung Campylobacter, insbesondere die Arten Campylobacter jejuni, Campylobacter coli und Campylobacter fetus, Bakterien der Gattung Helicobacter, insbesondere die Art Helicobacter pylori, Bakterien der Familien Spirochaetaceae und der Leptospiraceae, insbesondere der Gattungen Treponema, Borrelia und Leptospira, insbesondere Borrelia burgdorferi, Bakterien der Gattung Actinobacillus, Bakterien der Familie Legionellaceae, der Gattung Legionella, Bakterien der Familie Rickettsiaceae und Familie Bartonellaceae, Bakterien der Gattungen Nocardia und Rhodococcus, Bakterien der Gattung Dermatophilus, Bakterien der Familie Pseudomonadaceae, insbesondere der Gattungen Pseudomonas und Xanthomonas, Bakterien der Familie Enterobacteriaceae, insbesondere der Gattungen Escherichia, Klebsiella, Proteus, Providencia, Salmonella, Serratia und Shigella, Bakterien der Familie Pasteurellaceae, insbesondere der Gattung Haemophilus, Bakterien der Familie Micrococcaceae, insbesondere der Gattungen Micrococcus und Staphylococcus, Bakterien der Familie Streptococcaceae, insbesondere der Gattungen Streptococcus und Enterococcus und Bakterien der Familie Bacillaceae, insbesondere der Gattungen Bacillus und Clostridium besteht, und bei der Helicobacter-Eradikationstherapie bei Ulcera des Magendarmtraktes.

12. Verfahren zur Behandlung von infektiösen Erkrankungen, hervorgerufen durch Bakterien, Pilze oder Parasiten, bei dem eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 11 einem an einer durch Bakterien, Pilze oder Parasiten hervorgerufenen Infektion erkrankten Patienten verabreicht wird.